ATryn 1750 I.E.-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält nominal 1750 I.E.** Antithrombin alfa* pro 10 ml. Nach Rekonstitution entspricht dies einer Konzentration von 175 I.E./ml.
Die spezifische Aktivität von ATryn beträgt etwa 7 I.E./mg Protein.

* Rekombinantes humanes Antithrombin, das durch DNA-Rekombinationstechnik (rDNA) in der Milch transgener Ziegen produziert wird.

** Potenz (I.E.) bestimmt mittels chromogenem Assay gemäß dem Europäischen Arzneibuch.

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung .

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ATryn ist indiziert zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie bei chirurgischen Eingriffen an erwachsenen Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel. ATryn wird für gewöhnlich in Verbindung mit Heparin oder niedermolekularem Heparin gegeben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel erfahren ist.

Dosierung

Aufgrund von Unterschieden in der Pharmakokinetik von Antithrombin alfa und aus Plasma gewonnenem Antithrombin sind bei der Behandlung mit ATryn die unten beschriebenen speziellen Dosierungsempfehlungen zu beachten. Bei der Behandlung eines erblich bedingten Antithrombinmangels sind Dosierung und Dauer der Behandlung für jeden Patienten individuell festzulegen. Hierbei ist die Familienanamnese in Bezug auf thromboembolische Ereignisse, vorliegende klinische Risikofaktoren und die Laboruntersuchungen zu berücksichtigen.
Die Anzahl der verabreichten Einheiten Antithrombin alfa wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, was dem aktuellen WHO-Standard für Antithrombinkonzentrate entspricht. Die Aktivität von Antithrombin (AT) in Plasma wird entweder in Prozent (relativ zu Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum internationalen Standard für Antithrombin in Plasma) angegeben. Eine Internationale Einheit (I.E.) der Antithrombin-Aktivität entspricht der Menge Antithrombin in einem ml normalem Humanplasma. Die erforderliche Dosis Antithrombin alfa wird auf Grundlage der Antithrombinplasma-Aktivität vor der Behandlung und des Körpergewichts berechnet.
Das Therapieziel einer Behandlung mit ATryn ist die Erreichung und Erhaltung der Antithrombin-Aktivität zwischen 80 – 120% des Normalwerts (0,8 – 1,2 I.E./ml) während der gesamten Dauer der Behandlung.
Die Behandlung beginnt mit einer Aufsättigungsdosis ATryn, um eine Antithrombin-Aktivität von 100% zu erreichen. Diese anfängliche Aufsättigungsdosis richtet sich nach dem Körpergewicht und der Antithrombin-Aktivität vor Behandlungsbeginn.
Die erforderliche Aufsättigungsdosis wird nach folgender Formel berechnet:

Aufsättigungsdosis (I.E.) = [(100 – AT-Aktivität des Patienten vor der Behandlung in %) /2,28] x Körpergewicht in kg

Die übliche Aufsättigungsdosis bei chirurgischen Patienten (AT-Basisaktivität 50%, Körpergewicht 75 kg) mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Risikosituationen liegt bei 20 – 25 I.E./kg Körpergewicht. Die Aufsättigungsdosis ist als Infusion über 15 Minuten zu geben, im Anschluss wird sofort mit der Infusion der Erhaltungsdosis begonnen.
Die erforderliche Erhaltungsdosis für chirurgische Patienten wird als kontinuierliche Infusion verabreicht und nach folgender Formel berechnet:

Erhaltungsdosis (I.E./Stunde) = [(100 – AT-Aktivität des Patienten vor der Behandlung in %) /10,22] x Körpergewicht in kg

Die übliche Erhaltungsdosis bei chirurgischen Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Risikosituationen liegt bei 4 – 5 I.E./kg/Std. In Situationen mit hohem Verbrauch (größere chirurgische Eingriffe, gleichzeitige Verwendung von Heparin) ist die Dosis unter Umständen zu erhöhen. Therapieüberwachung und Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe unten. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis das Risiko einer venösen Thromboembolie reduziert und/oder eine effektive Nachfolge-Antikoagulation eingeleitet wurde.

Therapieüberwachung und Dosisanpassung

Die Dosis ist entsprechend den Labormessungen der Antithrombin-Aktivität anzupassen. Das Ansprechen auf ATryn kann individuell unterschiedlich sein, so dass unterschiedliche Wiederfindungsraten in vivo und unterschiedliche Halbwertszeiten erreicht werden. Zu Beginn einer Behandlung und unmittelbar nach einer Operation sind gegebenenfalls häufige Bestimmungen der Antithrombin-Aktivität und Dosisanpassungen erforderlich.
Nach Beginn der Infusion der Erhaltungsdosis ist 45 Minuten nach Beginn der Infusion der Aufsättigungsdo-

sis zur Bestimmung der AT-Aktivität eine Blutprobe abzunehmen. Liegt die AT-Aktivität zwischen 80% und 120% (0,8 – 1,2 I.E./ml), ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die AT-Aktivität geringer als 80% ist, wird die Infusionsrate der Erhaltungsdosis um 50% erhöht. Wenn die AT-Aktivität höher als 120% ist, wird die Infusionsrate um 30% reduziert. Die AT-Aktivität ist 30 Minuten nach jeder Veränderung der Infusionsrate bzw. vier Stunden bei Werten innerhalb des Zielbereichs erneut zu messen. Anschließend ist die Antithrombin-Aktivität 1-2-mal täglich zu messen und gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Die Antithrombin-Aktivität sollte während der gesamten Dauer der Behandlung bei über 80% liegen, es sei denn, die klinischen Parameter erfordern einen anderen effektiven Wert.
Die AT-Aktivität kann möglicherweise durch den chirurgischen Eingriff beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist nach der Operation die AT-Aktivität erneut zu bestimmen. Wenn die AT-Aktivität geringer als 80% ist, kann AT als Bolus über 15 Minuten gegeben werden, um die AT-Aktivität rasch wiederherzustellen. Die Dosis lässt sich berechnen, indem obige Formel zur Berechnung der Aufsättigungsdosis verwendet und darin die postoperativ gemessene AT-Aktivität eingesetzt wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ATryn bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) ist nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung. Pädiatrische Antithrombinspiegel könnten anders sein als bei Erwachsenen, insbesondere bei Neugeborenen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
Die Aufsättigungsdosis ist als Infusion über 15 Minuten zu geben, im Anschluss wird sofort mit der Infusion der Erhaltungsdosis begonnen.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Ziegenprotein oder Ziegenmilchbestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei jedem Proteinprodukt zur intravenösen Anwendung können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Die Patienten sind während der Dauer der Infusion engmaschig zu überwachen und hinsichtlich des Auftretens von Symptomen sorgfältig zu beobachten. Die Patienten sind über die frühen Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufzuklären, wie beispielsweise Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung, Hypotonie und Anaphylaxie. Bei Auftreten dieser Symptome nach der Verabreichung ist der Arzt zu kontaktieren. Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standardmaßnahmen zur Schockbehandlung anzuwenden.
Mit ATryn behandelte Patienten sollten auf potentielle klinisch-immunologische Reaktionen überwacht werden. Der Antikörperstatus sollte überwacht und aufgezeichnet werden. Die Erfahrung mit Wiederholungsbehandlungen mit ATryn ist sehr eingeschränkt. In solchen Fällen ist eine engmaschige Überwachung auf immunologische Reaktionen besonders wichtig.

Schwangerschaft

Aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von ATryn bei Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren können keine Empfehlungen zur Dosierung bei Schwangerschaft oder Geburt gegeben werden.

Gebrauch von begleitender Antikoagulation

Klinische und biologische Überwachung bei Gebrauch von Antithrombin in Verbindung mit Heparin, niedermolekularem Heparin oder anderen Antikoagulanzien, die die gerinnungshemmende Aktivität von Antithrombin steigern:

- Zur ordnungsgemäßen Anpassung der Dosis des Antikoagulans und zur Vermeidung einer exzessiven Hypokoagulabilität sind regelmäßig und in kurzen Abständen, vor allem in den ersten Minuten/Stunden nach Beginn der Verabreichung von Antithrombin, Kontrollen der Gerinnungshemmung durchzuführen (aPTT- und gegebenenfalls die Anti-Faktor-Xa-Aktivität).
- Zur individuellen Dosisanpassung ist der Antithrombinspiegel täglich zu messen. Das Risiko einer Abnahme des Antithrombinspiegels durch längere Behandlung mit einem nicht fraktionierten Heparin ist zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Die Substitution von Antithrombin während der Gabe von Antikoagulanzien, welche die gerinnungshemmende Aktivität von Antithrombin verstärken (z.B. Heparin, niedermolekulares Heparin) kann das Blutungsrisiko erhöhen. Die Halbwertszeit von rekombinantem Antithrombin kann durch eine Begleitbehandlung mit diesen Antikoagulanzien aufgrund eines veränderten Antithrombin-Umsatzes verändert sein. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Antithrombin und Heparin, niedermolekularem Heparin oder anderen Gerinnungshemmern, die die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin verstärken, bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko klinisch und laborchemisch zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Verwendung von ATryn bei Schwangeren sind nur eingeschränkte Daten vorhanden. Die vorliegenden Daten liefern keine Hinweise auf einen schädlichen Einfluss auf Mutter oder Kind. Dennoch können aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von ATryn bei schwangeren im Vergleich zu nicht-schwangeren Patientinnen derzeit keine Empfehlungen hinsichtlich einer Dosierung bei Schwangerschaft gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). ATryn sollte deshalb nicht bei schwangeren Frauen verwendet werden. Tierexperimentelle Studien an Ratten lieferten keine Hinweise auf einen schädlichen Einfluss auf die Geburt oder die embryonale/fötale und postnatale Entwicklung.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ATryn oder seine Metaboliten in der menschlichen Milch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Frau muss entschieden werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit ATryn eingestellt bzw. nicht begonnen werden sollte.

Fertilität

Es stehen keine Informationen über die möglichen Wirkungen von ATryn auf die Fruchtbarkeit des Mannes und der Frau zur Verfügung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel (n=35) wurde in Verbindung mit der Behandlung mit ATryn eine leichte Nebenwirkung „Pruritus an der Applikationsstelle“ angegeben. In anderen klinischen Studien mit herzchirurgischen Patienten mit erworbenem Antithrombinmangel (n=118) und gesunden Freiwilligen (n=102) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von ATryn folgende, nach Organsystemen aufgeführte, Nebenwirkungen berichtet. Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: häufig (≥1/100 bis <1/10) und gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100).

MedDRA Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Blutungen an der Venenpunktionsstelle
	Gelegentlich	Hitzegefühl
	Gelegentlich	Erythem am Infusionsort
	Gelegentlich	Schmerzen am Infusionsort
	Gelegentlich	Ausschlag am Infusionsort
	Gelegentlich	Bluterguss an der Venenpunktionsstelle
Verletzung und Vergiftung und Verfahrens-komplikationen	Häufig	Blutungen nach dem Eingriff
	Häufig	Wundsekretion
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutungen

Bis zu 90 Tage nach der Behandlung mit ATryn wurden keine Antithrombin alfa-Antikörper nachgewiesen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung mit Antithrombin alfa berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel: Heparingruppe.
ATC-Code: B01AB02.

Wirkmechanismus

Antithrombin, ein 58-kD-Glykoprotein aus 432 Aminosäuren, gehört zur Superfamilie der Serpine (Serinproteaseinhibitoren) und ist einer der wichtigsten natürlichen Hemmstoffe der Blutgerinnung. Die Hemmwirkung ist bei Thrombin und Faktor Xa am stärksten, betrifft jedoch auch Faktoren zur Aktivierung des Kontaktphasensystems, des intrinsischen Systems und den Faktor-VIIa/Gewebefaktor-Komplex. Die Antithrombin-Aktivität wird durch Heparin stark erhöht und die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin ist vom Vorhandensein von Antithrombin abhängig.

Antithrombin enthält zwei funktionell wichtige Domänen. In der ersten befindet sich das Reaktionszentrum mit einer Spaltstelle für Proteinasen wie Thrombin, eine Voraussetzung zur Ausbildung eines stabilen Proteinase-Inhibitor-Komplexes. In der zweiten Domäne findet sich eine Bindungsstelle für Glykosaminoglykan, verantwortlich für die Interaktion mit Heparin und verwandten Substanzen, welche die Hemmung von Thrombin beschleunigt. Die Komplexe aus Inhibitor und Gerinnungsenzym werden durch das retikuloendotheliale System entfernt.

Bei Erwachsenen liegt die normale Antithrombin-Aktivität bei 80 – 120% (0,8 – 1,2 I.E./ml), bei Neugebore-

nen bei etwa 40 – 60% (0,4 – 0,6 I.E./ml).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer klinischen Studie, in der serielle Duplex-Ultraschalluntersuchungen durchgeführt wurden, erwies sich Antithrombin alfa als wirksam zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei vierzehn Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel in klinischen Hochrisikosituationen. Im Rahmen eines „Compassionate-Use"-Programmes wurden bei einer Reihe von Patienten zusätzliche Daten gewonnen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der intravenösen Applikation von ATryn (Bolusdosis i.v. 50 I.E./kg oder 100 I.E./kg Körpergewicht) an Patienten mit erblich bedingtem Antithrombinmangel ohne klinische Symptome einer Thrombose und ohne Verwendung von Heparin lag die stufenweise Wiederfindungsrate bei 2,07 ± 1,54%/I.E./kg Körpergewicht (Mittelwert ± SD). Die pharmakokinetischen Parameter für ATryn aus derselben Studie ergaben (Mittelwert ± SD):

- ***Fläche unter der Kurve:*** 587,88 ± 1,63 (% x Std.),
- ***Verteilungshalbwertszeit:*** 1,74 ± 1,28 Std., Eliminationshalbwertszeit: 10,16 ± 1,28 Std.
- ***Mittlere Verweildauer (Mean Residence Time, MRT):*** 8,57 ± 1,24 Std.
- ***Clearance:*** 0,665 ± 0,0493 l/Std. (Mittelwert ± SE).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, und zur Reproduktionstoxizität zeigen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Natriumcitrat
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im ungeöffneten Behältnis: 4 Jahre.

Das Medizinprodukt sollte aus mikrobiologischer Sicht unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden. Die chemische und physikalische Haltbarkeit wurde allerdings für 3 Stunden nach der Rekonstitution und 8 Stunden nach der Verdünnung bei einer Temperatur bis maximal 25 ºC nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Die Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels sind in Abschnitt 6.3 angegeben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver (1750 IE) in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (silikonisiertes Brombutylgummi) mit einer Kappe (Aluminium) versiegelt und mit Flip-off-Deckel (Kunststoff).

Packungsgrößen von 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ATryn ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Rekonstitution/Verdünnung

Die Durchstechflaschen sind vor der Rekonstitution auf Raumtemperatur bis maximal 25 ºC zu bringen.

Das Pulver wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) aufgelöst; das Wasser wird dabei entlang der Innenwand des Fläschchens injiziert und die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt (nicht geschüttelt), um Schaumbildung zu vermeiden.

Das aufgelöste Produkt ist vor dem Gebrauch durch Sichtprüfung auf Partikel und/oder Verfärbungen zu kontrollieren. Die Lösung sollte klar oder leicht schillernd sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Die Durchstechflaschen sollten unmittelbar nach der Rekonstitution bis maximal 3 Stunden danach verwendet werden.

Verabreichung

Nach der vollständigen Auflösung kann das rekonstituierte Produkt in eine sterile Einwegspritze aufgezogen werden. Das aufgelöste Produkt sollte durch intravenöse Infusion unter Verwendung einer sterilen Einweg-

spritze oder eines Infusionsbeutels mit integriertem Filter mit einer Porengröße von 0,22 Mikrometer verabreicht werden. Die Lösung kann mit normaler Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt werden, um eine für die Verabreichung geeignete Konzentration zu erhalten. Der Inhalt der Spritzen sollte unmittelbar nach der Rekonstitution bis maximal 3 Stunden danach verabreicht werden. Die verdünnte Lösung in Infusionsbeuteln sollte unmittelbar nach der Verdünnung bis maximal 8 Stunden danach verabreicht werden. Die Kompatibilität mit Infusionszubehör aus PVC mit integrierten Filtern wurde geprüft.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

GTC Biotherapeutics UK Limited
10 Norwich Street
London EC4A 1 BD
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/355/001-003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Juli 2006 / 5. August 2011

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.